



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
A. LUCÍA SEVILLA SEMPERE

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA  
“San Vicente Mártir”

**PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED  
CON CICLOFOSFAMIDA, SIROLIMUS Y MICOFENOLATO EN EL  
TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES  
HEMATOPOYÉTICOS**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por:  
ALICIA LUCÍA SEVILLA SEMPERE  
Tutor:  
Dr. JUAN MONTORO GÓMEZ**

**Valencia, a 12 de Abril de 2021**





## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Juan Montoro, por su paciencia durante estos meses de trabajo, sus valiosas recomendaciones y orientaciones.

A D. Guillermo Ayala, por su ayuda con el análisis e interpretación de las muestras.

A mis padres, por inculcarme el valor del esfuerzo desde pequeña y por sus buenos consejos a lo largo de estos años. Y a Jorge, por su motivación incesante.

Finalmente, a Angelita, por trasmitirme su amor por la medicina.



## Tabla de contenido

<b>ABREVIATURAS</b>	<b>7</b>
<b>1. RESUMEN</b>	<b>8</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>9</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>3.1 EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS</b>	<b>10</b>
3.1.1 FUNDAMENTO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO	10
3.1.2 TÉCNICA DEL TPH	10
<b>3.2 LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED</b>	<b>12</b>
3.2.1 PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	12
3.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	13
<b>3.3 CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE</b>	<b>16</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>19</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>21</b>
<b>6.1 PACIENTES</b>	<b>21</b>
<b>6.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE DONANTES</b>	<b>21</b>
<b>6.3 REGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO</b>	<b>22</b>
<b>6.4 PROFILAXIS ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED</b>	<b>23</b>
<b>6.5 CUIDADOS DE SOPORTE</b>	<b>24</b>
<b>6.6 DEFINICIONES</b>	<b>24</b>
6.6.1 INJERTO MIELOIDE	24
6.6.2 INJERTO PLAQUETARIO	24
6.6.3 FALLO DE INJERTO	25
6.6.4 EICH AGUDA	25
6.6.5 EICH CRÓNICA	26
6.6.6 ESTADIO DE LA ENFERMEDAD AL TRASPLANTE	27
6.6.7 ÍNDICE DE RIESGO DE ENFERMEDAD (DRI)	27
6.6.8 ÍNDICE DE COMORBILIDAD PARA TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (HCT-CI)	28
6.6.9 MORTALIDAD SIN RECAÍDA (MSR)	28
6.6.10 SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO (SLE)	28
6.6.11 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)	28
6.6.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>30</b>
<b>7.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES</b>	<b>30</b>
<b>7.2 INJERTO MIELOIDE</b>	<b>32</b>
<b>7.3 INJERTO PLAQUETARIO</b>	<b>32</b>
7.4 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	33
7.4.1 EICH AGUDA	33
7.4.2 EICH CRÓNICA	34
<b>7.5 MORTALIDAD SIN RECAÍDA</b>	<b>35</b>
<b>7.6 RECAÍDA</b>	<b>35</b>



<b>7.7 SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.....</b>	<b>36</b>
<b>7.8 SUPERVIVENCIA GLOBAL.....</b>	<b>36</b>
<b>7.9 RESULTADOS SEGÚN EL TIPO DE DONANTE.....</b>	<b>37</b>
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>44</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>45</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>54</b>
<b>11.1 COMITÉ ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>54</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 - Resumen de estudios publicados utilizando la PT-CY para la profilaxis de la EICH. ....	18
Tabla 2-Tratamiento de soporte .....	24
Tabla 3 - Estadío clínico de la EICH aguda cutánea. ....	25
Tabla 4 - Estadío clínico de la EICH aguda hepática .....	25
Tabla 5 - Estadío clínico de la EICH aguda intestinal.....	25
Tabla 6 - Grados EICH aguda global según clasificación de Glucksberg <sup>(45)</sup> .....	26
Tabla 7 - Clasificación de la EICH crónica según criterios clásicos. ....	26
Tabla 8 - Clasificación del riesgo según enfermedad. ....	27
Tabla 9 - Características relacionadas con los pacientes, enfermedad y tipo de donante. .....	31
Tabla 10 - Resultados del trasplante según tipo de donante.....	38

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.- Esquema del alo-TPH.....	11
FIGURA 2.- Subclasificación de la EICH aguda y crónica en función del tiempo.....	14
FIGURA 3.- Esquema de la patogenia de la EICH aguda. ....	15
FIGURA 4.- Esquema de los diferentes regímenes de acondicionamiento MAC y su distribución en el tiempo. ....	22
FIGURA 5.- Esquema de los diferentes regímenes de acondicionamiento RIC y su distribución en el tiempo. ....	23
FIGURA 6.- Esquema de la profilaxis de EICH y su distribución en el tiempo. ....	23
FIGURA 7 - Incidencia acumulada injerto mieloide.....	32
FIGURA 8 - Incidencia acumulada injerto plaquetario.....	33
FIGURA 9 – Incidencia acumulada de EICH aguda grados II-IV .....	33
FIGURA 10 - Incidencia acumulada de EICH aguda grados III-IV. ....	34
FIGURA 11 - Incidencia acumulada de EICH crónica. ....	34
FIGURA 12 - Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída y mortalidad por recaída. .....	35
FIGURA 13 - Incidencia acumulada de recaída. ....	35
FIGURA 14 - Incidencia acumulada de supervivencia libre de enfermedad.....	36
FIGURA 15 - Incidencia acumulada de supervivencia global.....	36



## ABREVIATURAS

**EICH** (Enfermedad injerto contra huésped)

**Alo-TPH** (Trasplante alogénico de progenitores hematopoyético)

**PT-Cy** (Ciclofosfamida postransplante)

**MMF** (Micofenolato de mofetilo)

**EICT** (Efecto injerto contra el tumor)

**ICN** (Inhibidores de la calcineurina)

**MSR** (Mortalidad sin recaída)

**SLE** (Supervivencia libre de eventos)

**SG** (Supervivencia global)



## 1. RESUMEN

La baja toxicidad y los prometedores resultados de la ciclofosfamida postransplante (PT-Cy) como profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) a partir de donantes haploidénticos, ha tenido como consecuencia que esta estrategia de prevención se empiece a utilizar con donantes familiares y no emparentados HLA-idénticos. En este estudio, se evalúa la eficacia y la seguridad del empleo de la PT-Cy junto a micofenolato de mofetilo (MMF) y sirolimus como esquema de profilaxis de la EICH en pacientes con leucemia aguda sometidos a alo-TPH a partir de donante familiar HLA-idéntico (n = 50), familiar haploidéntico (n = 21) y no emparentado HLA-idéntico (n = 50). La mediana de edad fue de 50 años y un 85% mostraba enfermedad en estadio precoz en el momento del alo-TPH. La incidencia acumulada de EICH aguda grados II-IV y de EICH crónica fue 13% y 58%, respectivamente. La incidencia acumulada al año del trasplante para la mortalidad sin recaída, la recaída y la supervivencia libre de evento fue de 8%, 11% y 79%, respectivamente. Este estudio refleja que la profilaxis universal basada en PT-Cy/sirolimus/MMF es efectiva en la prevención de EICH para todo tipo de donante.

Palabras clave: alo-TPH, EICH, PT-CY, sirolimus, MMF.

## 2. ABSTRACT

Low toxicity and promising results of posttransplant cyclophosphamide (PT-Cy) as graft versus host disease (GVHD) prophylaxis for haploidentical transplantation has promoted this prevention strategy as a feasible option for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from HLA-identical sibling and unrelated donors. In this study, the use of PT-Cy is combined with mycophenolate mofetil (MMF) and sirolimus as prophylaxis of GVHD in patients with acute leukemia treated with allo-HSCT, regardless of their donor type. Our study reports on the safety and effectiveness of this prophylaxis regimen in 121 patients from HLA-matched sibling donors ( $n = 50$ ), haploidentical ( $n = 21$ ), and unrelated donors ( $n = 50$ ). Median age was 50 years, and 85% of the patients shown early-stage disease by the time of the transplant. Cumulative incidences of acute GVHD grade II-IV and chronic GVHD were 13% and 58%, respectively. The 1-year cumulative incidence of non-relapse mortality, relapse, and event-free survival were 8%, 11%, and 79%, respectively. Therefore, our study reflects that this PT-Cy-based prophylaxis along with sirolimus and MMF is not only effective in the prevention of GVHD in cases of haploidentical HSCT, but also in allo-HSCT from HLA-identical sibling and unrelated donors.

Key words: allo-HTC, GvHD, PT-CY, sirolimus, MMF.

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

##### 3.1.1 FUNDAMENTO DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) tiene como objetivo sustituir la hematopoyesis del paciente, por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica, por una normal procedente de un donante sano. Su capacidad curativa se basa en dos principios fundamentales:

- 1) El uso de un tratamiento de preparación (acondicionamiento) que se basa en la combinación de altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia administrados antes de la infusión de los progenitores hematopoyéticos y que a su vez tiene dos objetivos:
  - Generar una inmunosupresión suficiente para permitir que las células del donante no sean eliminadas por el sistema inmune del paciente. Tan solo aplica al trasplante alogénico.
  - Eliminar la totalidad o la mayor cantidad posible de enfermedad residual.
- 2) El desarrollo del efecto injerto contra el tumor (EICT) mediante el cual los linfocitos T del donante son capaces de reconocer y eliminar las células neoplásicas residuales.<sup>(1)</sup>

##### 3.1.2 TÉCNICA DEL TPH

###### 3.1.2.1 RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO

Tras la identificación de un donante apropiado, y previo a la infusión endovenosa de los progenitores hematopoyéticos, los pacientes deben ser tratados con un régimen de acondicionamiento. Se basa en la administración de un tratamiento preparatorio mediante radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia, como tratamiento único o en combinación, que tiene como finalidad reducir la carga tumoral y prevenir el rechazo del injerto (Figura 1).

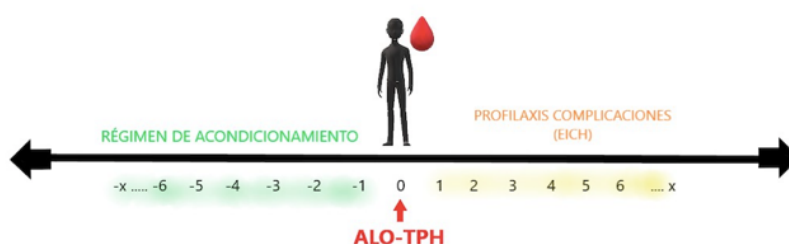


FIGURA 1.- Esquema del alo-TPH

En los primeros años del alo-TPH, y utilizando como referencia modelos animales experimentales desarrollados mayoritariamente en Seattle (EEUU), el régimen de acondicionamiento se basaba en la radioterapia, fundamentalmente la irradiación corporal total con dosis fraccionadas.<sup>(2)</sup> Posteriormente, y debido a su elevada toxicidad a corto y largo plazo, se intentó abandonar esta estrategia y se utilizó una combinación de fármacos tales como la ciclofosfamida y el busulfan.<sup>(3)</sup> Recientemente, se han introducido otros fármacos como la fludarabina, que permite el desarrollo de los denominados regímenes de toxicidad reducida. Por último, se han incluido otros fármacos no quimioterápicos clásicos utilizados para tratar diferentes enfermedades y reducir el riesgo de una posible recaída de la enfermedad basal, como son el rituximab<sup>(4)</sup> o el ibritumomab tiuxetan.<sup>(5)</sup> Actualmente, no se ha llegado a un consenso que permita seleccionar un régimen estándar, por lo que la elección del mismo varía según instituciones. En los algoritmos actuales, la elección del régimen varía en función de la edad, la enfermedad y el estado basal del paciente. Los regímenes de intensidad reducida se asocian a una menor morbilidad, por lo que se suelen emplear en pacientes de edad más avanzada o con comorbilidades asociadas.

### 3.1.2.2 OBTENCIÓN E INFUSIÓN DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

En los últimos treinta años, se han logrado avances significativos en todas las áreas del alo-TPH. En especial, se han conseguido alternativas al tipo de donante y a la fuente de progenitores hematopoyéticos considerados como estándar (familiar HLA idéntico y médula ósea, respectivamente) tales como donantes no emparentados o haploidentícos y la sangre periférica y sangre de cordón umbilical. De este modo, se ha conseguido expandir su aplicabilidad a casi todos los pacientes que requieren de un alo-TPH.

En sus inicios, las células progenitoras hematopoyéticas fueron las obtenidas directamente de la médula ósea del donante mediante la punción repetida de un hueso plano (generalmente la pelvis). Más tarde, en la década de 1990, debido al desarrollo de factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes (G-CSF), la sangre periférica movilizada por estos factores comenzó a utilizarse para la obtención de precursores hematopoyéticos mediante aféresis, de este modo, se hacía posible prescindir de quirófano y anestesia, y se reducía también el malestar generado al donante. En general, la infusión de células progenitoras en la sangre periférica del paciente se suele realizar a través de un catéter venoso central, y las células progenitoras migran directamente al órgano hematopoyético.

Por tanto, su uso se extendió rápidamente y actualmente constituye la fuente de progenitores más utilizada en adultos.<sup>(6)</sup> Estudios más recientes<sup>(7-9)</sup> muestran una supervivencia global y una mortalidad relacionada con el trasplante similares entre ambas fuentes, aunque con algunas singularidades. Con la administración de G-CSF se recoge en sangre periférica un nivel de linfocitos T hasta 10 veces superior al recolectado en médula ósea, lo que resulta en una mayor incidencia de EICH de este injerto y un menor riesgo de recaída. Por lo tanto, aunque no se detectó diferencia en la tasa de supervivencia, parece que el tipo de fuente afectará en el resultado del trasplante, por lo que en su selección se debe considerar la enfermedad de base, el riesgo de EICH y el fallo en el injerto.

Por último, el uso de cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos ofrece una rápida disponibilidad y permite una mayor disparidad HLA entre donante y receptor. Varios estudios han demostrado que la tasa de supervivencia libre de enfermedad entre la sangre del cordón, médula ósea<sup>(10)</sup> y la sangre periférica<sup>(11)</sup> es similar.

## 3.2 LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

### 3.2.1 PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH), es la complicación más característica del alo-TPH contribuyendo en gran medida a su mortalidad y morbilidad.<sup>(12)</sup> Se han desarrollado muchas estrategias para reducir su incidencia, entre ellas podemos incluir las mejoras en la selección del donante (mayor grado de compatibilidad HLA; prescindir,

en la medida de lo posible, de combinaciones de donantes mujeres y receptores varones; y el estado inmunológico frente al CMV entre donante y receptor), la descontaminación gastrointestinal selectiva y el empleo de fluconazol durante el trasplante inmediato.

Entre las diferentes estrategias para limitar la EICH encontraríamos las terapias de depleción ex-vivo o no farmacológicas y que se basan en la transferencia de células madre CD34 + seleccionadas ex vivo, dando como resultado la depleción de linfocitos T del donante. No obstante, la selección positiva de CD34+ se ha visto relacionada con una tardía recuperación inmunitaria, lo que podría dar lugar a un mayor riesgo de infecciones. Sumado a esto, esta terapia lleva ligado consigo la eliminación de otras células con potencial efecto beneficioso.<sup>(13)</sup> Sin embargo, estudios recientes apuestan por técnicas de agotamiento de los linfocitos T de la muestra a trasplantar. Esta técnica propone emplear anticuerpos monoclonales murínicos altamente selectivos para los antígenos  $\alpha/\beta$  de los linfocitos T, evitando la abolición del efecto beneficioso que no obteníamos con la técnica anterior.<sup>(14)</sup>

Por otro lado, en las medidas farmacológicas o depleción in-vivo se incluyen fármacos inmunosupresores solos o en combinación. Los más empleados son los inhibidores de la calcineurina (ICN), como ciclosporina A (CsA) o tacrolimus, y el metotrexato (MTX). Otros inmunosupresores usados son tanto el micofenolato mofetilo (MMF), Sirolimus, ATG, ciclofosfamida a dosis altas, como los anticuerpos monoclonales (anti-IL2R, anti-TNF $\alpha$  y anti-CD52). Esta inmunosupresión mediada por fármacos suele mantenerse durante varios meses, hasta que los linfocitos T del donante tengan la capacidad para tolerar otras células receptoras sin desencadenar una respuesta inmunitaria.

### 3.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Podemos dividir la EICH según su morfología y el tiempo de aparición tras el TPH en aguda o crónica, con un periodo denominado overlap (Figura 2). El termino overlap sugiere una presentación de la EICH que presenta características tanto de la forma aguda como de la crónica. Antiguamente, se hablaba de EICH aguda cuando se presentaba en un periodo de tiempo menor a 100 días y de crónica cuando se iniciaba tras 100 días del alo-TPH. Sin embargo, actualmente, se prefiere diferenciar los tipos según criterios clínicos.<sup>(15)</sup>

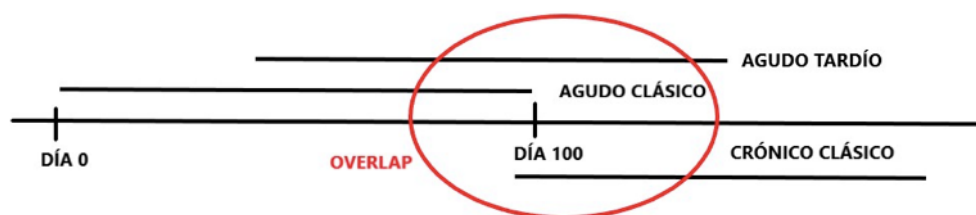


FIGURA 2.- Subclasificación de la EICH aguda y crónica en función del tiempo.

### 3.2.2.1 EICH AGUDA

En la EICH aguda, a su vez dividida en clásica y tardía, predomina la forma inflamatoria; donde los linfocitos T helper del donante son activados por los antígenos presentados por las células dendríticas del paciente. Esta activación viene dada por el daño previo que sufren tejidos susceptibles al tratamiento de acondicionamiento. No todos los tejidos se afectan de igual manera por los regímenes de acondicionamiento. Se sabe que tanto la piel, como el tejido hepático y el intestino son más sensibles a estas terapias; por lo tanto, más predisponentes a liberar antígenos. Estos antígenos, activan a células presentadoras de antígenos como las células dendríticas; que se serán las encargadas de mostrar dichos antígenos a los linfocitos T, tanto del donante como del propio individuo. Los linfocitos T helper del donante reconocen antígenos del paciente como extraños y se promueve la liberación de IL-1, IL-6 y otras que estimulan la activación de los linfocitos T citotóxicos que migran a los tejidos afectados, secretando grandes cantidades de TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$  provocando una reacción inflamatoria que produce el daño tisular y retroalimentando este circuito. (Figura 3)

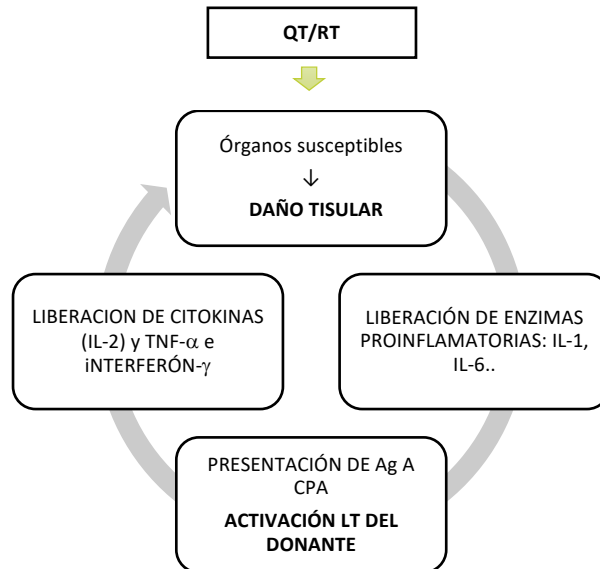


FIGURA 3.- Esquema de la patogenia de la EICH aguda.

### 3.2.2.2 EICH CRÓNICA

La fisiopatología EICH crónica aun no ha sido estudiada con tanto detalle, pero se ha observado que el daño es debido al daño tisular derivado de la translocación bacteriana y fúngica junto con el daño endotelial derivado de las terapias de acondicionamiento. Esto activa la cascada inflamatoria que, con la suma de los Linfocitos T CD4+ alorreactivos que han escapado de la selección negativa centra del timo, se llega a la activación fibroblástica lo que contribuye al daño orgánico y la fibrosis.<sup>(16, 17)</sup>

Su prevalencia ronda el 30-40%<sup>(18)</sup> y clínicamente, también comparte un carácter multiorgánico con predominio cutáneo, hepático y digestivo.



### 3.3 CICLOFOSFAMIDA POST-TRASPLANTE

Actualmente, el empleo de altas dosis de ciclofosamida (PT-Cy) se ha impuesto sobre otros regímenes<sup>(19, 20)</sup> en la profilaxis de la EICH, tanto en monoterapia<sup>(21)</sup> como en combinación con otros fármacos<sup>(22)</sup> como los inhibidores de la calcineurina (ICN). (Tabla 1)

Los prometedores resultados obtenidos en ensayos publicados por la Universidad John Hopkins al emplear altas dosis PT-Cy como prevención tanto del rechazo del injerto como de la EICH<sup>(23, 24)</sup> y el bajo coste del fármaco, han favorecido que su uso se haya extendido en la práctica clínica. Esta teoría sigue apoyada por otros estudios que comparan el efecto profiláctico de la PT-Cy con otros fármacos como la globulina antitimocítica [ATG]; donde la PT-Cy presenta una menor incidencia de mortalidad sin recaída (MSR) y una EICH aguda menos agresiva.<sup>(25)</sup>

Cabe descartar que también se han descrito pautas terapéuticas que implican la administración, sola o en combinación, de inmunosupresores tales como la CsA o tacrolimus<sup>(26)</sup> junto con análogos de la aminopterina como el metotrexate (MTX)<sup>(27)</sup>. No obstante, con estos patrones de tratamiento un considerable porcentaje de los pacientes sufren efectos secundarios asociados mayormente con el MTX, entre los que se incluyen anorexia, náuseas, vómitos y reacción del tracto gastrointestinal, hiperplasia gingival, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica y, un no despreciable porcentaje de los pacientes desarrollan EICH aguda.<sup>(28-30)</sup> Estos efectos secundarios plantearon reconocer la actividad de agentes alternativos al MTX, como micofenolato de mofetilo (MMF) o Sirolimus.<sup>(31, 32)</sup>

Si bien no se ha demostrado eficacia significativa en el uso de MMF sobre el MTX,<sup>(29, 33)</sup> el empleo de un régimen diseñado con un ciclo de MMF junto a CsA mejora la EICH aguda sin afectar sustancialmente la incidencia de EICH crónica debido al efecto beneficioso asociado de la reacción injerto contra tumor.<sup>(31)</sup>

Por otra parte, la reciente combinación farmacológica de sirolimus con MMF se nos presenta con una menor nefrotoxicidad y, por lo tanto, una menor incidencia de

insuficiencia renal y una mejor reconstitución de células T reguladoras en comparación con los ICN;<sup>(34)</sup> emergiendo así, como una posible alternativa a estos.

Estos últimos hallazgos nos atraen a la idea de que la combinación de PT-Cy junto a la combinación de MMF y sirolimus podría tener un mayor beneficio que el actual régimen con ICN. Sin obviar sus datos esperanzadores, solo dos estudios diseñados para un tipo específico de alo-TPH han sugerido este tipo de combinación.<sup>(35,36)</sup>

Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo valorar la tolerabilidad, viabilidad y eficacia de la combinación farmacológica de PT-Cy junto a MMF y sirolimus para la profilaxis de la EICH en pacientes con leucemia aguda que han sido sometidos a un alo-TPH no solo de donante haploidéntico, si no también en el alo-TPH de familiar HLA-idéntico y de donante no emparentado.



Tabla 1 - Resumen de estudios publicados utilizando la PT-CY para la profilaxis de la EICH.

Estudio	Nº pacientes	Donante	Régimen acondicionamiento	Profilaxis EICH	Fallo injerto	Comentarios
<b>O' Donnell<sup>(a)</sup></b>	13	Haploidéntico	JH	PT-CY50 x1 + ácido micofenólico + Tacrólimus	30%	MSR 18% SLE 38% SG 46%
<b>Luznik<sup>(a)</sup></b>	68	Haploidéntico	JH	PY-CY50 X1 o PT-CY50 x2 + ácido micofenólico + Tacrólimus	14%	MSR 15% SLE 26% SG 36%
<b>Kasamon<sup>(a)</sup></b>	185	Haploidéntico	JH	PY-CY50 X1 o PT-CY50 x2 + ácido micofenólico + Tacrólimus	16%	MSR 15% SLE 35%
<b>Munchel<sup>(a)</sup></b>	210	Haploidéntico	Fludarabina + ciclofosfamida + TBI	PY-CY50 X1 o PT-CY50 x2 + ácido micofenólico + Tacrólimus	13%	MSR 18% SLE 32% SG 41%
<b>Bashey<sup>(a)</sup></b>	271	Haploidéntico y HLA- idéntico no emparentado	MAC	PT-CY50 x2 + ácido micofenólico + Tacrólimus	NR	No diferencia en cuanto al tipo de donante en relación a MSR, SLE y SG. Menor tasa de EICH crónica extensa en Haplo.
<b>Castagna<sup>(a)</sup></b>	69	Haploidéntico donante MOy donante SP	JH	PT-CY50 x2 + ácido micofenólico + Tacrólimus o Ciclosporina A	Similar entre ambos grupos estudiados.	Mayor tasa de MSR en pacientes de donante de MO, SLE y SG similar.
<b>Ciurea<sup>(a)</sup></b>	2174	Haploidéntico y HLA- idéntico no emparentado o	MAC y RIC	PT-CY + inhib calcineurina + MMF	Haplo: 10% No emparentado: 3%	No diferencia en cuanto al tipo de donante en relación a MSR, SLE y SG. Menor tasa de EICH crónica extensa y aguda II-IV en Haplo
<b>Solomon<sup>(a)</sup></b>	172	Haploidéntico, familiar HLA-idéntico y HLA- idéntico no emparentado	MAC y RIC	Tacrólimus + MMF	0%	No diferencia en cuanto al tipo de donante en relación a MSR, SLE y SG. Menor tasa de EICH crónica extensa en Haplo.
<b>Versalis<sup>(a)</sup></b>	6545	Haploidéntico, familiar HLA-idéntico y HLA- idéntico no emparentado	MAC y RIC	NR	HLA familiar: 2% No emparentado: 4% Haplo 6%	No diferencia en cuanto al tipo de donante en relación a SG. Menor recaída en donante haplo.

Régimen JH (John Hopkins) consiste en Cy 14,5 mg/kg/día i.v. los días -6 y -5, fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. los días -6 hasta -2, y 200 cGy de TBI el día -1.<sup>(a)</sup>  
MAC: mieloblástico; RIC: intensidad reducida; MSR: mortalidad sin recaída; SLE: supervivencia libre eventos; SG: supervivencia global.  
NR: No reportado

## 4. HIPÓTESIS

El alo-TPH es una opción terapéutica con potencial curativo para pacientes con leucemia aguda. Sin embargo, una de sus principales limitaciones es la EICH, que se observa con este procedimiento. En los últimos años, la introducción de la PT-Cy se ha convertido en una estrategia muy utilizada en la profilaxis de la EICH, no sólo en el contexto del trasplante haploidéntico sino también con donantes familiares y no emparentados idénticos. Su eficacia se ha demostrado fundamentalmente en combinación con inhibidores de calcineurina, con o sin metotrexato o micofenolato mofetilo. Un detallado conocimiento de la incidencia, formas y grados de presentación de la EICH podría ser de notable ayuda para evaluar nuestra estrategia de prevención basada en PT-Cy en combinación con sirolimus y micofenolato mofetilo.

## 5. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es analizar la factibilidad, tolerancia y eficacia de un esquema de profilaxis de EICH basado en PT-CY en combinación con sirolimus y micofenolato mofetilo en una amplia serie de pacientes sometidos a alo-TPH por leucemia aguda en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. La intención inicial de dicho análisis es ahondar en el conocimiento de la morbilidad y mortalidad relacionada con la EICH, haciéndolo servir de base para la implementación de medidas preventivas y terapéuticas más eficaces. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar la incidencia y las características de EICH en una serie de pacientes con leucemia aguda de una sola institución.
2. Describir el injerto, la mortalidad sin recaída, las causas de muerte, la supervivencia libre de evento y la supervivencia global.
3. Determinar la influencia de los distintos tipos de donantes en los resultados del alo-TPH.
4. Proponer la implementación de medidas de prevención y tratamiento la EICH basados en la información obtenida del estudio.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 PACIENTES

Se incluyeron en el estudio 121 pacientes consecutivos con leucemia aguda en los que se realizó un alo-TPH, bien de donante familiar HLA-idéntico, donante no emparentado HLA-idéntico o donante haploidéntico, y recibieron un régimen de profilaxis contra la EICH con PT-CY, sirolimus y MMF entre enero 2017 y agosto 2020 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

### 6.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE DONANTES

Los pacientes fueron incluidos en el estudio si reunían los siguientes criterios:

1. Edad  $> 15$  años y  $< 70$  años.
2. Diagnóstico de leucemia aguda, independientemente de su tipo, con indicación de alo-TPH.
3. No haber recibido un alo-TPH previo.
4. Puntuación en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group  $\leq 2$  o un grado  $>2$  en los criterios de disfunción orgánica establecidos por el National Cancer Institute.
5. Firma de un consentimiento informado.

Para la selección de donantes, se recurrió en primer lugar a un posible donante familiar HLA-idéntico. En caso de que no lo hubiese, se acudió a la búsqueda de un donante HLA-idéntico no emparentado, con criterio de que compartieran idénticos locis HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 y HLA-DQB1. En caso de no haber encontrado un donante que cumpliera estas características, y siempre en un periodo menor de 4 semanas tras la estabilización de la enfermedad, se recurrió a un donante haploidéntico; el cual, debía cumplir las siguientes características (ordenadas según preferencia):

1. El paciente no debía tener anticuerpos HLA contra los antígenos del potencial donante.
2. Sexo masculino.
3. Joven.

4. Mismo estado serológico para citomegalovirus (CMV) que el paciente.
5. Compatibilidad de grupo AB0.
6. Para donante mujer, ausencia previa de embarazo o menor número de gestaciones.

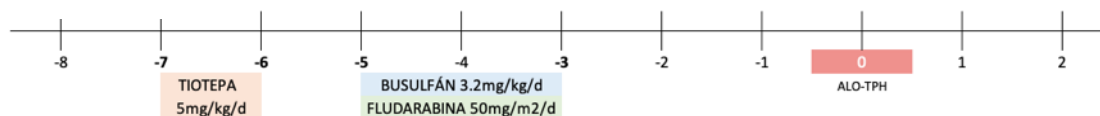
### 6.3 REGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO

Para los regímenes de acondicionamiento contábamos con 2 regímenes mieloablativos (MAC) y 1 régimen de intensidad reducida (RIC). Los cuales, fueron administrados según criterios de edad, estado basal del paciente y tipo de donante.

En los regímenes MAC entran las terapias (Figura 4):

- **TBF-MAC** (Busulfán IV (9,6 mg/kg, en 3 días) + Tiotepa (10 mg/kg, en 2 días) + Fludarabina (150 mg/m<sup>2</sup>, en 3 días)).
- **BU-FLU-MAC** (Busulfán IV (12,8 mg/kg, en 4 días) + Fludarabina (160 mg/m<sup>2</sup>, en 4 días).

a) **TBF-MAC**



b) **BU-FLU-MAC**



FIGURA 4.- Esquema de los diferentes regímenes de acondicionamiento MAC y su distribución en el tiempo.

Por otra parte, el régimen RIC está compuesto por el siguiente protocolo de tratamiento (Figura 5):

- **TBF- RIC** (Tiotepa (10 mg/kg, en 2 días) + Busulfán IV (6,4 mg/kg, en 2 días) + Fludarabina (150 mg/m<sup>2</sup>, en 3 días)).

a) TBF - RIC

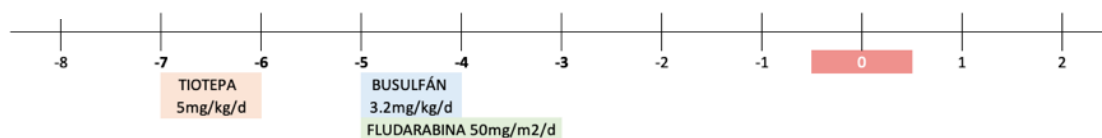


FIGURA 5.- Esquema de los diferentes regímenes de acondicionamiento RIC y su distribución en el tiempo.

En términos generales, los pacientes menores de 55 años, sin un TPH previo y enfermos de leucemia linfocítica aguda fueron tratados con regímenes TBF-MAC. Sin embargo, pacientes de tal edad con leucemia mieloide aguda y donante familiar HLA-idéntico se beneficiaron del régimen BU-FLU-MAC.

Los pacientes de entre 50 y 55 años con un índice de comorbilidad para trasplante hematopoyético (HCT-CI)  $\geq 3$  fueron tratados con TBF-RIC, además de la mayoría de los pacientes mayores de 55 años independientemente de su HCT-CI.

## 6.4 PROFILAXIS ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

Como propósito de este estudio, todos a los pacientes se les administró una pauta de tratamiento compuesta por PT-Cy + sirolimus + MMF.

La PT-Cy intravenosa se administró los días +3 y +4 en una posología de 50mg/kg/día. El MMF, administrado de forma oral o intravenosa, empezó su pauta el día +5 hasta el día +35 a modo de 1g/8h. A su vez, el sirolimus empezó el día +5 con una dosis de 6mg el primer día, con un incremento de su posología de 2mg al día hasta alcanzar unas concentraciones en plasma de entre 8 y 16ng/mL hasta el día +90.

En el escenario de que no se hubiera manifestado ningún signo de EICH en el día +90, bajamos la dosis de el sirolimus hasta retirarlo el día +150 (Figura 6).

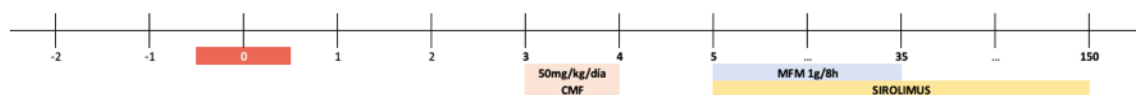


FIGURA 6.- Esquema de la profilaxis de EICH y su distribución en el tiempo.



## 6.5 CUIDADOS DE SOPORTE

Todos los pacientes fueron ingresados en habitaciones individuales equipadas con aire a presión positiva y filtros HEPA (high-efficiency particulate air) en régimen de aislamiento invertido. El resto de medidas preventivas empleadas se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2-Tratamiento de soporte

<b>PROFILAXIS ANTIBACTERIANA</b>
→ <b>Ciprofloxacino</b> (500mg/12h vía oral) desde inicio de acondicionamiento hasta corrección de neutropenia (PMN > 500mmc).
<b>PROFILAXIS PNEUMOCYSTIS JIROVECI</b>
→ <b>Cotrimoxazol</b> (160/800mg/12h) hasta el día +180.
<b>PROFILAXIS ANTIGÚNGICA</b>
→ <b>Posaconazol</b> (300mg/d) desde día +7 hasta día +100.
<b>PROFILAXIS ANTIVIRAL</b>
→ <b>Aciclovir</b> (800mg/12h) hasta 1 año después del alo-TPH.
<b>Ácido ursodeoxicólico</b> (300mg/8h) desde día -7 hasta día +100
<b>G-CSF</b> (5mcg/kg/día) desde el inicio hasta un recuento de neutrófilos mayor de $1 \times 10^9$ por 3 días seguidos.

## 6.6 DEFINICIONES

### 6.6.1 INJERTO MIELOIDE

Se consideró injerto mieloide el primer día en el que el recuento absoluto de neutrófilos con valor igual o superior de  $0.5 \times 10^9$  duró tres días consecutivos.

### 6.6.2 INJERTO PLAQUETARIO

Se consideró injerto plaquetario el primer día en el que se observó un recuento de plaquetas igual o superior a  $20 \times 10^9/L$  sin requerir transfusión de plaquetas en 7 días consecutivos.

### 6.6.3 FALLO DE INJERTO

Se definió como fallo primario de injerto a la ausencia de injerto mieloide en los pacientes que sobrevivieron al menos 28 días después del trasplante.

### 6.6.4 EICH AGUDA

Se utilizan criterios estándar para definir la EICH aguda. En la Tabla 3, Tabla 4 y Tabla 5 se muestran los criterios clínicos por órganos y en la Tabla 6 se resume la gradación global de la EICH aguda.

Tabla 3 - Estadío clínico de la EICH aguda cutánea.

ESTADIO	CRITERIO CLÍNICO
+	Exantema maculopapular menor al 25% de la superficie corporal total
++	Exantema maculopapular entre el 25% y 50% de la superficie corporal total
+++	Eritrodermia generalizada
++++	Descamación y/o ampollas

Tabla 4 - Estadío clínico de la EICH aguda hepática

ESTADIO	CRITERIO CLÍNICO
+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dl
++	Bilirrubina entre 3 y 6 mg/dl
+++	Bilirrubina entre 6 y 15 mg/dl
++++	Bilirrubina mayor 15 mg/dl

Tabla 5 - Estadío clínico de la EICH aguda intestinal.

ESTADIO	CRITERIO CLÍNICO
+	Diarrea entre 500-1000 mL/d y/o náuseas/vómitos persistentes
++	Diarrea entre 1000-1500 mL/d
+++	Diarrea mayor de 1500 mL/d
++++	Hemorragia digestiva con o sin íleo y/o dolor abdominal intenso



Tabla 6 - Grados EICH aguda global según clasificación de Glucksberg<sup>45)</sup>

GRADO	CRITÉRIO CLÍNICO				
	CUTÁNEA		HEPÁTICA		INTESTINAL
I	+ o ++				
II	+++				
	0 a +++	y/o	+	y/o	+
III	0 a +++	y/o	++ o +++	y/o	++ o +++
IV	++++	y/o	++++	y/o	++++

### 6.6.5 EICH CRÓNICA

Se utilizan criterios estándar para definir la EICH crónica. En la Tabla 7 se resumen los criterios clínicos para la clasificación de la EICH crónica.

Tabla 7 - Clasificación de la EICH crónica según criterios clásicos.

EXTENSION	CRITERIOS
Limitada	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Afectación cutánea limitada y/o</li> <li>&gt; Disfunción hepática debida a EICH crónica</li> </ul>
Extensa	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Afectación cutánea generalizada, o</li> <li>&gt; Afectación limitada de piel y/o disfunción hepática, y al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Histología hepática con afectación crónica agresiva, puentes de necrosis o cirrosis.</li> <li>○ Afectación ocular (test de Schimer &lt; 5 mm)</li> <li>○ Afectación de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial</li> <li>○ Afectación de cualquier otro órgano diana</li> </ul> </li> </ul>

## 6.6.6 ESTADIO DE LA ENFERMEDAD AL TRASPLANTE

El estado de la enfermedad en el momento del trasplante se clasificó de la siguiente manera:

- Estadio precoz: pacientes con leucemia aguda en primera remisión completa.
- Estadio intermedio: pacientes con leucemia aguda en segunda o superior remisión completa.
- Estadio avanzado: leucemia aguda refractaria o en recaída.

## 6.6.7 ÍNDICE DE RIESGO DE ENFERMEDAD (DRI)

La clasificación del DRI se resume en la Tabla 8.

Tabla 8 - Clasificación del riesgo según enfermedad.

<b>RIESGO ENFERMEDAD</b>	<b>ENFERMEDAD</b>
<b>BAJO</b>	Leucemia mieloide aguda con citogenética favorable en remisión completa.
<b>INTERMEDIO</b>	Leucemia linfática aguda en primera remisión completa.
	Leucemia mieloide aguda con citogenética intermedia.
	Leucemia mieloide aguda con citogenética favorable y estadio avanzado.
<b>ALTO</b>	Leucemia mieloide aguda de citogenética adversa.
	Leucemia linfática aguda en segunda remisión completa.
	Leucemia linfática aguda en tercera remisión completa.
<b>MUY ALTO</b>	Leucemia linfática aguda en estadio avanzado.
	Leucemia mieloide aguda con citogenética adversa y estadio avanzado.

#### 6.6.8 ÍNDICE DE COMORBILIDAD PARA TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (HCT-CI)

El HCT-CI es un índice de comorbilidad que engloba hasta 17 categorías diferentes de disfunción orgánica (ej; arritmias, diabetes, enfermedad cerebro-vascular, e). Los hallazgos presentes se suman conformando una puntuación total que proporciona información para estimar el riesgo de mortalidad global que podría experimentar un paciente tras un alo-TPH sin recaída.<sup>46)</sup> La puntuación varía de 0 a 11 siendo agrupados en grupos bajo (0), intermedio (1-2) y alto ( $\geq 3$ ).

#### 6.6.9 MORTALIDAD SIN RECAÍDA (MSR)

Se definió como toda muerte en un paciente sin datos de enfermedad activa.

#### 6.6.10 SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO (SLE)

Se definió como el tiempo desde el trasplante hasta la fecha que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad.

#### 6.6.11 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

Se definió como el tiempo desde el trasplante hasta la muerte por cualquier causa.

#### 6.6.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características de los pacientes, enfermedad y trasplante fueron comparadas mediante el uso del test de la  $\chi^2$  para las variables categóricas y el test de Wilcoxon para las variables continuas. Para la edad calculamos la mediana y el rango.

Por otra parte, la probabilidad de injerto, tanto mieloide como plaquetario, de EICH aguda y crónica, de mortalidad sin recaída y de recaída se calculó usando el método de incidencia acumulada por riesgos competitivos.<sup>47)</sup> Los cuales fueron considerados como se enumera a continuación:

1. Para injerto y EICH, muerte o recaída.
2. Para mortalidad sin recaída, recaída.



3. Para recaída, muerte sin recaída previa.

Seguidamente, se realizaron análisis de tiempo hasta evento sin ajustar mediante la estimación de Kaplan-Meier y, comparamos los resultados mediante log-rank tests.<sup>(48)</sup>

Se realizaron modelos de riesgo proporcionales para analizar tanto la EICH aguda como crónica. Las variables incluidas inicialmente en todo el trabajo fueron: tipo de régimen de acondicionamiento, tipo de donante, diagnóstico, edad, sexo, serología de CVM, estadio de la enfermedad al trasplante, HCT-CI, DRI, TPH autólogo previo, EICH tanto aguda como crónica y la incompatibilidad AB0.

El estudio de supervivencia vino delimitado desde el día de infusión de progenitores hematopoyéticos. Para el análisis de la supervivencia libre de evento, la recaída o la muerte en RC, se consideraron eventos competitivos.

Los p-valores se consideraron estadísticamente significativos si  $\leq 0.05$ . El análisis estadístico fue desarrollado empleando la versión 4.0.3 del programa estadístico R.<sup>(49)</sup>

## 7. RESULTADOS

### 7.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

En la Tabla 9 se muestran las características de los 121 pacientes con leucemia aguda que recibieron un alo-TPH en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre enero de 2017 y agosto de 2020.

Brevemente, la mediana de edad de los pacientes fue de 51 años (extremos, 16 – 68), de los que 79 (65 %) fueron hombres. La mayoría de los pacientes (n=84, 69%) estaban diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda. En estadio precoz de enfermedad en el momento del alo-TPH encontramos al 70% de los pacientes, mientras que solo un 28% y 2% se halló en estadios intermedio y avanzado, respectivamente. El DRI alto o muy alto representó el 38% de la serie, un 46% tuvo un HCT-CI  $\geq 3$  y el 6% había recibido un trasplante autólogo previo.

La mayoría de los pacientes recibió un régimen de acondicionamiento mieloablativo (n=72, 59%). Cincuenta (41%), 50 (41%) y 21 (18%) pacientes fueron trasplantados a partir de un donante familiar HLA idéntico, no emparentado HLA idéntico y haploidéntico, respectivamente.

La mediana de seguimiento de los pacientes vivos en el momento del análisis fue de 470 días (extremos, 17 – 1319).



Tabla 9 - Características relacionadas con los pacientes, enfermedad y tipo de donante.

CARACTERÍSTICAS	TOTAL	DONANTE FAMILIAR HLA- IDÉNTICO	DONANTE HAPLOIDENTICO	DONANTE HLA-IDENTICO NO EMPARENTADO	P
<i>Pacientes. Núm. (%)</i>	121 (100)	50 (41)	21 (17)	50 (41)	
<i>Edad en años. Mediana</i>	50 (16-68)	49 (18-66)	51 (31-68)	45 (16-66)	0.088
<i>Sexo. Núm. (%)</i>					0.421
<i>Varón</i>	79 (65)	33 (66)	16 (76)	30 (60)	
<i>Estado portador de CMV</i>					
<i>Donante +/- Receptor +</i>	70 (58)	34 (68)	14 (67)	22 (44)	
<i>Donante +/- Receptor -</i>	13 (11)	4 (8)	1 (5)	8 (16)	
<i>Donante - / Receptor +</i>	23 (19)	7 (14)	2 (9)	14 (28)	
<i>Donante - / Receptor -</i>	14 (12)	4 (8)	4 (19)	6 (12)	
<i>Diagnóstico. Núm. (%)</i>					0.264
<i>Leucemia mieloide aguda</i>	84 (69)	38 (76)	14 (67)	32 (64)	
<i>Leucemia linfóide aguda</i>	27 (22)	7 (14)	7 (33)	13 (26)	
<i>Leucemia aguda secundaria</i>	6 (5)	2 (4)	-	4 (8)	
<i>Otros</i>	4 (3)	3 (6)	-	1 (2)	
<i>Estado de la enfermedad al trasplante</i>					0.535
<i>Precoz</i>	85 (70)	38 (76)	13 (61)	34 (68)	
<i>Intermedio</i>	34 (28)	12 (24)	1 (33)	15 (30)	
<i>Avanzado</i>	2 (2)	-	1 (5)	1 (2)	
<i>DRI. Núm (%)</i>					0.038
<i>Bajo</i>	17 (14)	8 (16)	4 (19)	5 (10)	
<i>Intermedio</i>	58 (48)	29 (58)	12 (57)	17 (34)	
<i>Alto</i>	43 (35)	12 (24)	4 (19)	27 (54)	
<i>Muy alto</i>	3 (2)	1 (2)	1 (5)	1 (2)	
<i>HTC-CI</i>					0.335
<i>0</i>	33 (27)	11 (22)	7 (33)	15 (30)	
<i>1-2</i>	32 (26)	16 (32)	2 (9)	14 (28)	
<i>≥3</i>	56 (46)	23 (46)	12 (57)	21 (42)	
<i>Discordancia grupo sanguíneo AB0. Núm. (%)</i>					0.666
<i>Menor</i>	24 (20)	10 (20)	4 (19)	10 (20)	
<i>Mayor</i>	20 (17)	8 (16)	3 (14)	9 (18)	
<i>Donante mujer para receptor varón. Núm. (%)</i>	30 (25)	18 (36)	6 (29)	6 (12)	
<i>Régimen de acondicionamiento. Núm. (%)</i>					<0.001
<i>Régimen de acondicionamiento mieloablatoivo</i>					
<i>TBF- MAC (Bu-Flu-TT)</i>	53 (44)	2 (12)	13 (62)	34 (68)	
<i>BU-FLU MAC</i>	19 (15)	19 (38)	-	-	
<i>Régimen de acondicionamiento de intensidad reducida</i>					
<i>TBF-RIC</i>	50 (41)	25 (50)	9 (43)	16 (33)	
<i>Fuente de obtención de PH. Núm. (%)</i>					
<i>Médula ósea</i>	6 (5)	-	5 (23)	1 (2)	0.0169
<i>Sangre periférica</i>	115 (95)	50 (100)	16 (76)	49 (98)	



## 7.2 INJERTO MIELOIDE.

Dos pacientes murieron entre los días 11 y 14 después del alo-TPH sin evidencia de injerto mieloide. Los restantes 119 pacientes de la serie experimentaron un injerto mieloide en una mediana de tiempo de 16 días (extremos, 13 - 34). La incidencia acumulada de injerto mieloide a los 40 días fue del 98% (IC 95% 95-100) (Figura 7).

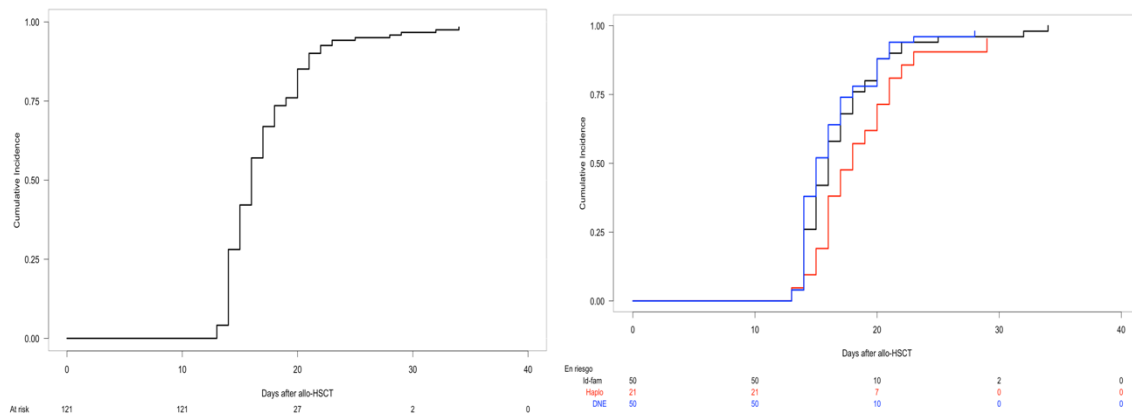


FIGURA 7 - Incidencia acumulada injerto mieloide.

a) Incidencia acumulada de días hasta injerto mieloide. b) Incidencia acumulada de días hasta injerto mieloide en función del tipo de donante

## 7.3 INJERTO PLAQUETARIO.

Cinco pacientes murieron entre los días 11 y 151 después del alo-TPH sin evidencia de injerto plaquetario. Los restantes 116 pacientes tuvieron un injerto plaquetario en una mediana de tiempo de 23 días (extremos, 7 - 186). La incidencia acumulada de injerto de injerto plaquetario a los 180 días fue del 97% (IC 95% 93-100) (Figura 8).

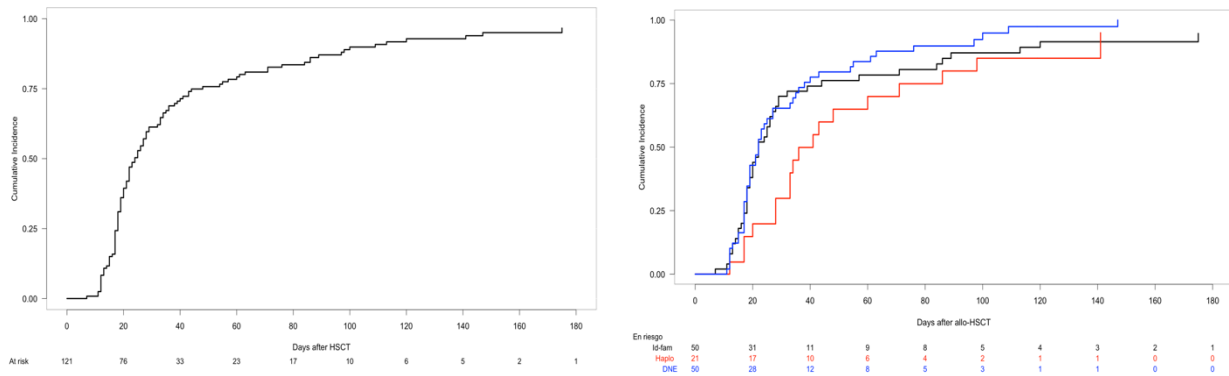


FIGURA 8 - Incidencia acumulada injerto plaquetario.

a) Incidencia acumulada de días hasta injerto plaquetario. b) Incidencia acumulada de días hasta injerto plaquetario en función del tipo de donante

## 7.4 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED.

### 7.4.1 EICH AGUDA.

Cuarenta y ocho de 121 pacientes evaluables desarrollaron una EICH aguda. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado II a IV fue de 29 días (extremos, 14 – 135). La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado III a IV fue de 49 días (extremos, 41 – 57). La incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV y III-IV a los 100 días fue del 13% (IC 95%, 6-19) y 3% (IC 95%, 0-9), respectivamente. (Figuras 9 y 10)

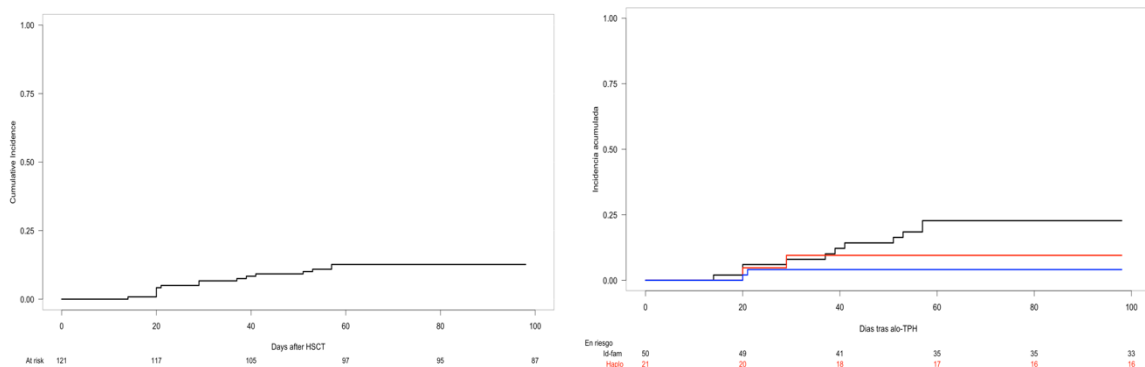
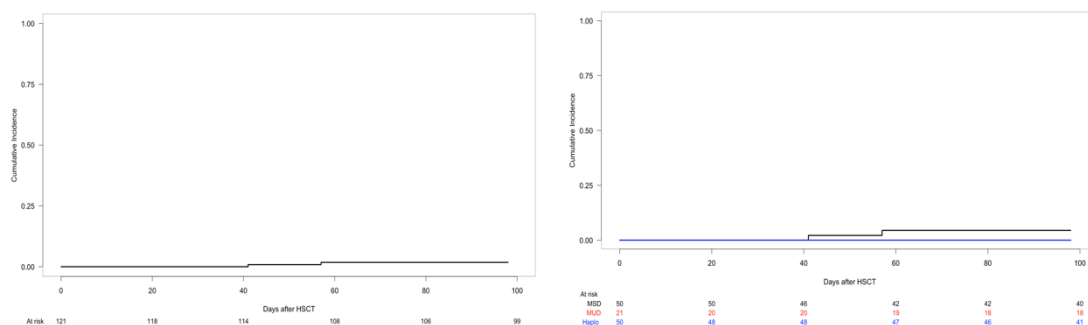


FIGURA 9 – Incidencia acumulada de EICH aguda grados II-IV

a) Incidencia acumulada de EICH aguda grados II-IV global. b) Incidencia acumulada de EICH aguda grados II-IV en función del tipo de donante.

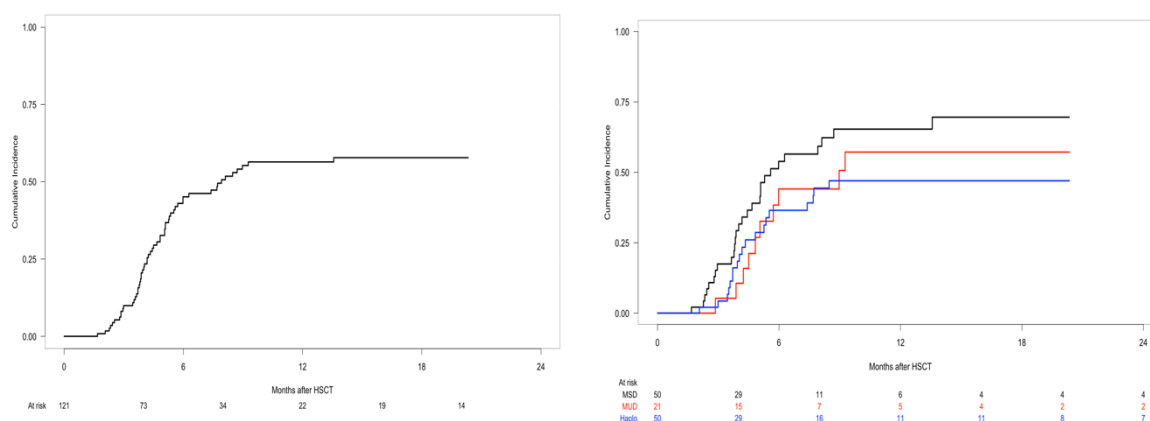


**FIGURA 10 - Incidencia acumulada de EICH aguda grados III-IV.**

a) Incidencia acumulada de EICH aguda grados III-IV global. b) Incidencia acumulada de EICH aguda grados III-IV en función del tipo de donante

## 7.4.2 EICH CRÓNICA

Cincuenta y nueve de 116 pacientes en riesgo desarrollaron EICH crónica. La mediana de tiempo para desarrollar EICH crónica fue de 132 días (extremos, 51 – 930). De los 59 pacientes con EICH crónica, 24 (41%) fueron de grado limitado y 35 (59%) fue de grado extenso. La incidencia acumulada de EICH crónica global a los 2 años fueron del 58% (IC 95%, 48-68). (Figura 11)



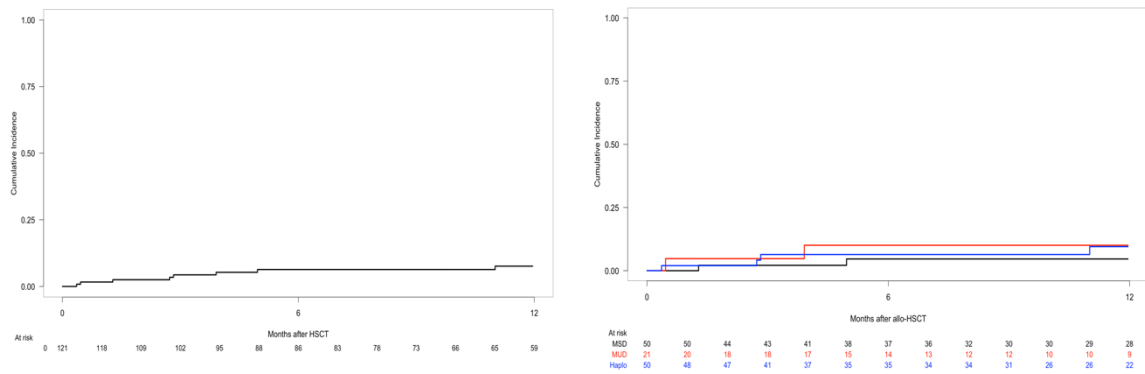
**FIGURA 11 - Incidencia acumulada de EICH crónica.**

a) Incidencia acumulada de EICH crónica global. b) Incidencia acumulada de EICH crónica en función del tipo de donante

## 7.5 MORTALIDAD SIN RECAÍDA.

Ocho pacientes murieron de causas no relacionadas con recaída en una mediana de tiempo de 84 días después del trasplante (extremos, 11 – 335). La incidencia acumulada de MSR al año fue del 8% (IC 95%, 2-13). Las causas fueron: infección (n = 5), EICH (n = 1), hemorragia (n = 1) y fallo primario de injerto (n = 1). (Figura 12)

FIGURA 12 - Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída y mortalidad por recaída.



a) Incidencia acumulada de días hasta muerte sin recaída. b) Incidencia acumulada de días hasta muerte sin recaída en función del tipo de donante

## 7.6 RECAÍDA.

Dieciséis pacientes recayeron en una mediana de tiempo de 280 días (extremos, 91 – 812) y 10 murieron en el contexto de la recaída de la enfermedad de base. La incidencia acumulada de recaída al año fue de 11% (IC 95%, 5-17).

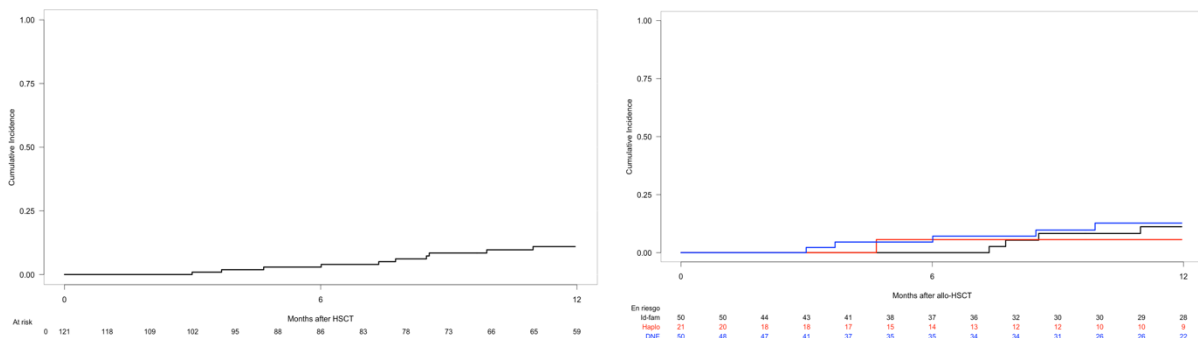


FIGURA 13 - Incidencia acumulada de recaída.

a) Incidencia acumulada de recaída. b) Incidencia acumulada de recaída en función del tipo de donante.

## 7.7 SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.

Noventa y siete pacientes permanecían vivos y libres de recaída con una mediana de tiempo post-alo-TPH de 457 días (extremos, 17– 1319). La SLE estimada al año fue de 79% (95% IC, 71 – 86).

a) Incidencia acumulada de supervivencia libre de enfermedad. b) Incidencia acumulada de supervivencia libre de

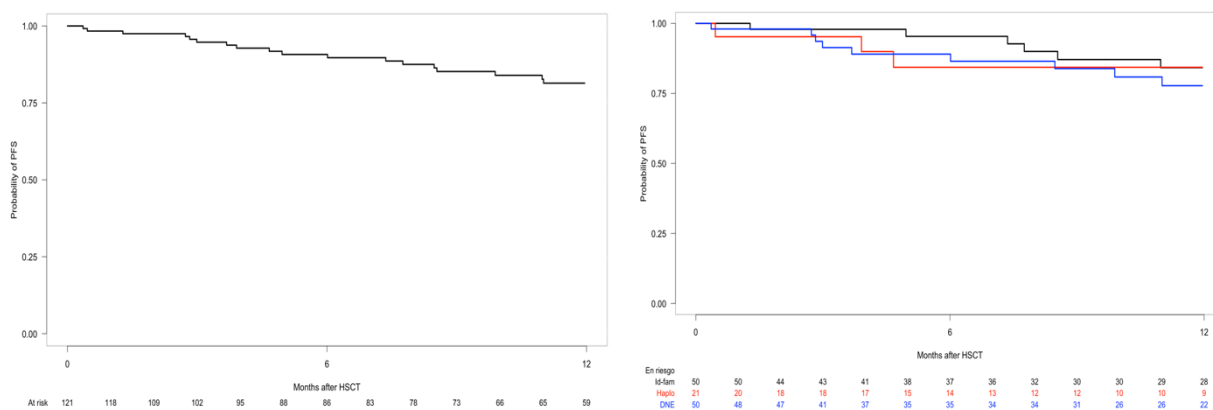


FIGURA 14 - Incidencia acumulada de supervivencia libre de enfermedad.

enfermedad en función del tipo de donante.

## 7.8 SUPERVIVENCIA GLOBAL.

Ciento tres pacientes permanecían vivos con una mediana de tiempo post-alo-TPH de 457 días (extremos, 17 –1319). La supervivencia global estimada al año fue de 89% (95% IC, 83 – 95).

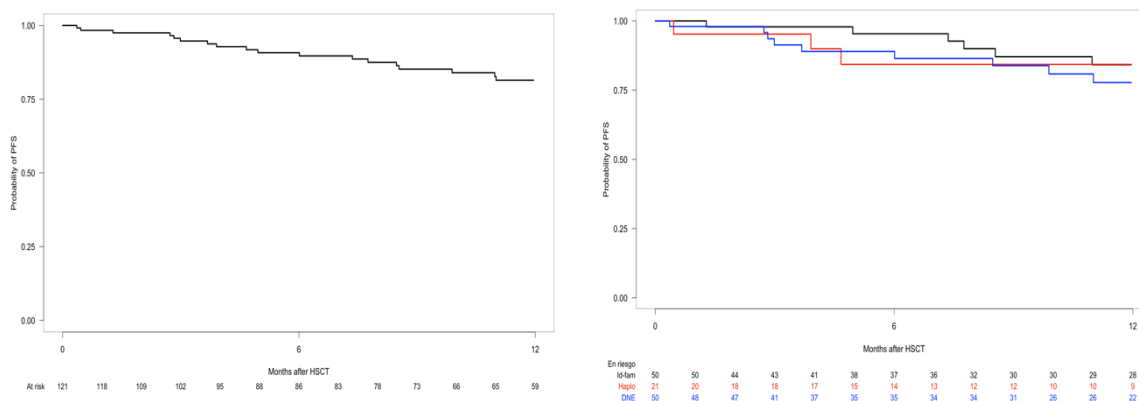


FIGURA 15 - Incidencia acumulada de supervivencia global.

a) Incidencia acumulada de supervivencia global. b) Incidencia acumulada de supervivencia global en función del tipo de donante.

## 7.9 RESULTADOS SEGÚN EL TIPO DE DONANTE.

Las características del paciente y del trasplante según el tipo de donante se resumen en la tabla 10. Globalmente, los tres grupos estaban bien balanceados en cuanto a las características pretrasplante. Sin embargo, encontramos algunas diferencias. En el momento del alo-TPH, una mayor proporción de pacientes que recibieron el alo-TPH a partir de un donante familiar HLA-idéntico tenían un DRI de grado intermedio (29%), mientras que la proporción de alto grado fue menor en el grupo de donantes haploidénticos (4%,  $p=0.038$ ). Asimismo, más pacientes del grupo de donante familiar HLA-idéntico recibieron un régimen de acondicionamiento mieloablativo (TBF-RIC) (50%), y fueron los únicos a los que se les administró el régimen mieloablativo BU-FLU MAC ( $p<0.001$ ). En relación al trasplante, todos los pacientes de donante familiar HLA-idéntico recibieron progenitores hematopoyéticos a partir de sangre periférica movilizada, mientras que un 23% de pacientes de donante haploidéntico los recibieron de médula ósea ( $p=0.017$ ).

Las características postrasplantes se encuentran resumidas en la tabla 10. El tipo de donante no se asoció con ningún resultado postrasplante (injerto mieloide, injerto plaquetario, EICH crónica, mortalidad sin recaída, recaída, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global), a excepción de la EICH aguda grados II-IV en donde se observó con mayor frecuencia en donantes familiares idénticos 23% vs 10% en haploidénticos vs 4 % en haploidénticos ( $p=0.03$ )



Tabla 10 - Resultados del trasplante según tipo de donante.

Resultado	Total	DONANTE FAMILIAR HLA-IDÉNTICO	DONANTE HAPLOIDENTICO	DONANTE NO EMPARENTADO HLA-IDÉNTICO	p
Injerto mieloide, CI al mes (%)	98 (95-100)	100 (94-100)	95 (78-100)	98 (91-100)	0,23
Injerto plaquetario, CI a 180 días (%)	97 (93-100)	91 (84-99)	95 (69-100)	100 (93-100)	0.15
EICH aguda grados II-IV, CI a los 100 días	13 (6-19)	23 (11-35)	10 (0-22)	4 (0-10)	0.03
EICH aguda grados III-IV, CI a los 100 días	3 (0-9)	4 (0-10)	0	0	0.22
EICH crónica, CI a los 2 años	58 (48-68)	70 (54-85)	47 (32-62)	57 (34-81)	0.11
Mortalidad sin recaída, CI al año	8 (2-13)	5 (0-11)	10 (0-23)	10 (1-19)	0,60
Recaída, CI al año	11 (5-17)	11 (1-22)	6 (0-16)	13 (2-23)	0.58
Supervivencia libre, CI al año	81 (74-89)	84 (83-97)	84 (70-100)	78 (66-92)	0.60
Supervivencia global, CI al año	85 (78-90)	94 (84-98)	86 (65-95)	76 (63-86)	0.37

## 8. DISCUSIÓN.

Los resultados de este estudio muestran que el empleo de PT-CY, sirolimus y MMF es una profilaxis de EICH factible, eficaz y tolerable no solo en trasplantes haploidénticos, sino también en donante familiar y no emparentado idéntico para pacientes con leucemia aguda.

El estudio adolece de algunas debilidades metodológicas inherentes a los estudios observacionales, por otro lado, común a la mayoría de estudios de alo-TPH en la literatura. Sin embargo, también es cierto que habiendo sido llevado a cabo el estudio en un único centro le confiere algunas ventajas sobre los estudios basados en registros o estudios multicéntricos. A este respecto, hemos de resaltar que la serie incluye una cohorte no seleccionada y consecutiva de enfermos con leucemia aguda sometidos a alo-TPH con un esquema universal de profilaxis de EICH y relativamente homogénea en el resto de aspectos tales como regímenes de acondicionamiento utilizados, definiciones usadas, cuidados de soporte, medidas de profilaxis y manejo de la EICH. Así pues, es en este escenario en el que enmarcaremos la discusión de los resultados del presente estudio.

Esta investigación se ha planteado esquemáticamente en tres niveles. La primera parte se basa en una descripción de la serie global y evalúa la supervivencia global, la mortalidad sin recaída, la recaída y las causas de mortalidad. La segunda se centra en el análisis específico de la EICH y, finalmente, la tercera, se focaliza en el análisis específico de los tres tipos de donantes utilizados.

De entre las características de la serie, es de interés comentar algunos aspectos. En primer lugar, destacar que el 73% de los pacientes trasplantados tenían una edad de 40 años o superior, incluyendo un 52% de pacientes que superaba los 50 años, lo que contribuye a una mayor proporción de pacientes con comorbilidades (46% HCT-CI  $\geq 3$ ). El 6% de los pacientes había recibido previamente un autotrasplante, lo que es un factor que afecta negativamente la MSR. Por último, destacar el alto porcentaje de pacientes con serología positiva para CMV (78%), correspondiente a lo esperable para la población española adulta, lo que condiciona el riesgo de desarrollo de infección y de enfermedad por CMV, con su impacto sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Todos estos factores



podrán afectar al pronóstico de los pacientes, por lo que debe tenerse en consideración al interpretar los resultados y a la hora de compararlos con otros estudios con una proporción de pacientes que pudieran incluir enfermedades no neoplásicas, menor edad, regímenes de acondicionamiento menos intensivos o con una mayor compatibilidad HLA.

Nuestro estudio evidencia una alta tasa de injerto mieloide en la serie global, en donde a las tres semanas se puede observar una rápida recuperación de neutrófilos. A este respecto, nuestros resultados son comparables con los presentados por la European Society for Blood and Marrow Transplantation.<sup>(50)</sup> Respecto al injerto plaquetar, se produjo a los 100 días del trasplante en el 80% de los pacientes, recuperándose una proporción adicional en las 4-8 semanas siguientes.

Con respecto a la MSR, fue muy baja para tratarse de una cohorte consecutiva y no seleccionada de pacientes con leucemia aguda sometidos a alo-TPH. Nuestros resultados se comparan favorablemente con otras series publicadas. Así, mientras nosotros encontramos una incidencia acumulada del 8% al año, estudios realizados en Estados Unidos han mostrado una incidencia acumulada al año del 15% y 39% según publican Luznik et al.<sup>(23)</sup>, y Kasamon et al.<sup>(51)</sup>, respectivamente.

La mayoría de los dichos pacientes fallecidos lo hicieron de forma precoz, es decir, en los 100 primeros días (62.5%), siendo la infección la principal causa de la MSR (62.5%) y esta fue producida por una variedad de microorganismos. Pese a que no se realizó el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo de MSR, destaca la edad mediana de los fallecidos (60 años).

Por otro lado, como parece evidente, investigaciones previas apuntan que la disminución de los eventos relacionados con la EICH y con las infecciones contribuyen a reducir el riesgo de la mortalidad sin recaída.<sup>(52-54)</sup>

Una observación importante de este estudio es la relativa baja incidencia de recaídas (13%), teniendo en cuenta que se trata de una población de pacientes con neoplasias hematológicas de muy alto riesgo. Debe esto tenerse en cuenta si se compara con trabajos publicados con datos de registros multicéntricos, ya que se trata de una serie de centro único con largo seguimiento de todos los pacientes y sin pérdidas de seguimiento. Nos parece de interés resaltar que nuestros resultados se mostraron más esperanzadores si los

comparamos con estudios publicados en donde se emplea la PT-Cy como profilaxis para la EICH<sup>(36, 40, 42, 43, 55-61)</sup>, donde se reporta una incidencia acumulada de recaída al año que oscila entre el 14% y 68%. Por otra parte, cabe destacar que el uso casi absoluto de la sangre periférica como fuente de progenitores hematopoyéticos ha podido ser beneficioso en cuanto a la ausencia de recaída, ya que se sospecha un posible efecto injerto contra tumor. Asimismo, casi la mitad (44%) de nuestros pacientes se beneficiaron del régimen de acondicionamiento TBF-MAC, el cual ha demostrado tener una mayor actividad antileucémica en comparación con otros<sup>(62)</sup>. No obstante, parece prudente confirmar estos resultados con un mayor tiempo de seguimiento.

En general, la relativa baja incidencia de EICH aguda de grados II-IV y III-IV, junto con las de EICH crónica de este estudio se comparan favorablemente con series que incluyeron profilaxis de la EICH basadas en ICN<sup>(27, 63, 64)</sup>. Sin embargo, resultan ser semejantes a los que emplean ICN junto con PT-Cy<sup>(43, 58, 60, 65)</sup>, en particular considerando que el 95% de los trasplantes realizados en nuestro estudio fueron realizados a partir de sangre periférica. Es de interés resaltar los prometedores resultados publicados basados en regímenes de profilaxis libres de ICN similares al empleado en este estudio, en los cuales se reportó la combinación de PT-Cy junto con un ciclo corto de sirolimus tanto en pacientes donante familiar idéntico y no emparentado<sup>(36)</sup>, como en combinación con MMF en pacientes de donantes haploidénticos<sup>(66)</sup>. A su vez, un estudio recientemente publicado muestra mejores tasas de EICH con el empleo de regímenes basados en PT-Cy con respecto a los planteados con la combinación de CsA junto con MTX en una cohorte retrospectiva de pacientes sometidos a alo-TPH de donante familiar idéntico y no emparentado<sup>(20)</sup>. De este modo, los datos reflejados en esta investigación, junto a los estudios ya mencionados, abren un camino en el diseño de futuras investigaciones que comparen la efectividad de la profilaxis EICH con PT-Cy junto a regímenes libres de CIN.

Debemos señalar que, en nuestra serie, destaca una baja incidencia de EICH aguda en grados II-IV y aun menor para los grados III-IV (2%) si se tiene en cuenta el grado de incompatibilidad HLA entre donante y receptor de un porcentaje no despreciable de nuestros pacientes. Respecto a la mayor tasa de EICH aguda grados II-IV observada en donantes familiares idénticos, no podemos sacar conclusiones puesto que no hicimos

análisis multivariante de los factores predictivos de la EICH y este hallazgo no tiene en consideración otras causas ni relaciones en el análisis de datos.

Una observación a resaltar del presente estudio fue que en un tercio de los pacientes con EICH aguda encontramos discordancia del sexo entre el donante y el receptor, lo que se ha asociado con mayores probabilidades de EICH aguda, peor supervivencia y mayor mortalidad relacionada con el trasplante<sup>(67)</sup>, pero que en consonancia con otros trabajos<sup>(68,69)</sup>, no observamos un aumento significativo en ninguna de estas líneas.

De igual manera, la EICH crónica extensa se presenta con un ligero aumento en la incidencia con respecto a otras investigaciones<sup>(70-72)</sup>, pero con una disminución en su mortalidad, donde 32 de los 35 pacientes diagnosticados siguen vivos tras una mediana de seguimiento de 1.5 años. Sin embargo, son cifras que no deben ser menospreciadas dada su influencia sobre la calidad de vida de los pacientes. Estudios realizados tanto por Mielcarek et al.<sup>(55)</sup> como por Carnevale-Schianca et al.<sup>(73)</sup> muestran en una menor incidencia de EICH crónica extensa pero con una mayor tasa de EICH aguda de grados II-IV con respecto a la de este estudio tras la profilaxis con PT-Cy junto a Ciclosporina A, y PT-Cy junto MMF o Tacrólimus, respectivamente.

Nos parece de interés resaltar un metanálisis publicado recientemente junto con una revisión sistemática, donde se pone de manifiesto que en pacientes que no dispongan de un donante familiar idéntico, se podría considerar como una opción al empleo de donante no emparentado el trasplante haploidéntico junto con PT-Cy<sup>(43,60)</sup>. Debemos señalar que este supuesto menor riesgo de EICH crónica en pacientes trasplantados de donantes haploidénticos siempre ha estado basado en el uso de diferentes regímenes de profilaxis contra la EICH<sup>(74,75)</sup>. Esto supone un hallazgo novedoso puesto que, a nuestro entender, nuestro estudio fue la primera comparación de pacientes de donantes haploidénticos con familiar idéntico y no emparentado bajo la misma profilaxis de EICH, donde se observó una menor tasa de EICH crónica en pacientes de donantes haploidénticos frente a los de donantes no emparentados, ocurriendo el caso contrario en la EICH aguda de grados II-IV.

Como consecuencia de este análisis debemos señalar que además de las tasas relativamente bajas de EICH aguda y crónica, que era el objetivo principal de estudio de nuestra investigación, a su vez se obtuvieron resultados positivos en relación con el



injerto, la MSR, la SG y la SLE. Ciertamente, la terapia de profilaxis empelada en este estudio fue relativamente bien tolerada (MSR 8% al año), especialmente si se tienen en cuenta factores desfavorables como la edad avanzada de los pacientes (mediana de edad 51 años), la proporción relativamente alta de aquellos con comorbilidades (46% tuvo un HCT-CI  $3 \geq 3$ ) y el pobre estado de algunos al trasplante (28% y 2% en estadios intermedio y avanzado, respectivamente), como reflejo de la práctica real de sujetos no seleccionados.

En conclusión, el régimen profiláctico para la EICH compuesto por PT-Cy junto con Sirolimus y MMF ha demostrado una baja tasa de incidencia de EICH tanto aguda como crónica, un bajo número de recaídas y unos datos muy favorables en relación con la mortalidad sin recaída y la supervivencia global.

## 9. CONCLUSIONES

Las conclusiones de este Trabajo de Final de Grado, centrado en el análisis de la enfermedad injerto contra huésped en una amplia serie de pacientes consecutivos adultos con leucemia aguda que recibieron una profilaxis universal de EICH basada en ciclofosfamida, sirolimus y micofenolato mofetilo tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, son las siguientes:

1. El empleo de PT-CY, sirolimus y MMF es una profilaxis de EICH factible, eficaz y tolerable no solo en trasplantes haploidénticos, sino también en donante familiar y no emparentado idéntico para pacientes con leucemia aguda.
2. Las tasas de EICH aguda y crónica severa fueron menores a la de otros regímenes de profilaxis.
3. Se observaron altas tasas de injerto pese al empleo de ciclofosfamida postrasplante.
4. Las MSR fue baja, siendo las infecciones las principales causas de la misma.
5. La SLE fue alta en una cohorte consecutiva y no seleccionada de pacientes con ausencia de otras terapias curativas alternativas al alo-TPH.
6. Los donantes familiares idénticos tuvieron una mayor EICH aguda grados II-IV.
7. Los resultados de este Trabajo de Final de Grado deberían suponer un apoyo para implementar medidas específicas en el campo de la profilaxis de la EICH:
  - a. Mediante la optimización de esquemas de acondicionamiento y de regímenes de profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped.
  - b. Impulsando la investigación clínica sobre factores de riesgo, clasificación y factores predictivos de respuesta al tratamiento de la EICH.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. den Haan JM, Sherman NE, Blokland E, Huczko E, Koning F, Drijfhout JW, et al. Identification of a graft versus host disease-associated human minor histocompatibility antigen. *Science*. 1995;268(5216):1476-80.
2. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(5):817-21.
3. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1983;309(22):1347-53.
4. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*. 2008;111(12):5530-6.
5. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD, Samuels BI, Korbling M, Medeiros LJ, et al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without <sup>90</sup>yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. *Blood*. 2012;119(26):6373-8.
6. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):770-90.
7. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9211):1231-7.
8. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):537-46.
9. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-

- identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001;344(3):175-81.
10. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2265-75.
  11. Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):653-60.
  12. Vogelsang GB, Hess AD. Graft-versus-host disease: new directions for a persistent problem. *Blood*. 1994;84(7):2061-7.
  13. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3447-54.
  14. Chaleff S, Otto M, Barfield RC, Leimig T, Iyengar R, Martin J, et al. A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy*. 2007;9(8):746-54.
  15. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401 e1.
  16. Martin PJ. Biology of chronic graft-versus-host disease: implications for a future therapeutic approach. *Keio J Med*. 2008;57(4):177-83.
  17. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med*. 2003;54:29-52.
  18. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606-15.
  19. Battipaglia G, Labopin M, Kroger N, Vitek A, Afanasyev B, Hilgendorf I, et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2019;134(11):892-9.
  20. Kwon M, Bailen R, Pascual-Cascon MJ, Gallardo-Morillo AI, Garcia Sola A, Balsalobre P, et al. Posttransplant cyclophosphamide vs cyclosporin A and methotrexate as GVHD prophylaxis in matched sibling transplantation. *Blood Adv*. 2019;3(21):3351-9.

21. Fraccaroli A, Prevalsek D, Fritsch S, Haebe S, Bucklein V, Schulz C, et al. Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1524-31.
22. Shah MV, Saliba RM, Rondon G, Chen J, Soebbing D, Rus I, et al. Pilot study using post-transplant cyclophosphamide (PTCy), tacrolimus and mycophenolate GVHD prophylaxis for older patients receiving 10/10 HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(4):601-6.
23. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641-50.
24. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Leffell MS, Phelps M, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(7):377-86.
25. Ruggeri A, Sun Y, Labopin M, Bacigalupo A, Lorentino F, Arcese W, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft- versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica*. 2017;102(2):401-10.
26. Uberti JP, Ayash L, Braun T, Reynolds C, Silver S, Ratanatharathorn V. Tacrolimus as monotherapy or combined with minidose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: long-term outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(5):425-31.
27. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000;96(6):2062-8.
28. Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, et al. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10(5):320-7.
29. Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-Dabaja MA, Fernandez H, Ayala E, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus



and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(7):937-47.

30. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood.* 2011;118(6):1452-62.

31. Lai Y, Ma J, Schwarzenberger P, Li W, Cai Z, Zhou J, et al. Combination of CsA, MTX and low-dose, short-course mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(1):61-7.

32. Pinana JL, Perez-Pitarch A, Guglieri-Lopez B, Gimenez E, Hernandez-Boluda JC, Terol MJ, et al. Sirolimus exposure and the occurrence of cytomegalovirus DNAemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant.* 2018;18(12):2885-94.

33. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Rybicki L, Kuczkowski E, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(7):621-5.

34. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A, et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002;2(5):436-42.

35. Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland K, Morris LE, et al. Calcineurin inhibitor--free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1828-34.

36. Cieri N, Greco R, Crucitti L, Morelli M, Giglio F, Levati G, et al. Post-transplantation Cyclophosphamide and Sirolimus after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Treosulfan-based Myeloablative Conditioning and Peripheral Blood Stem Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1506-14.

37. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate

mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood*. 2003;101(4):1620-9.

38. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolanos-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):482-9.

39. Munchel A, Kesserwan C, Symons HJ, Luznik L, Kasamon YL, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Pediatr Rep*. 2011;3 Suppl 2:e15.

40. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1310-6.

41. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):724-9.

42. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitan OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033-40.

43. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(12):1859-66.

44. Versluis J, Labopin M, Ruggeri A, Socie G, Wu D, Volin L, et al. Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Adv*. 2017;1(7):477-85.

45. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304.

46. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
47. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999;18(6):695-706.
48. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):163-70.
49. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria; 2013.
50. Bazarbachi A, Labopin M, Angelucci E, Gulbas Z, Ozdogu H, Arat M, et al. Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(5):936-42.
51. Kasamon YL, Bolanos-Meade J, Prince GT, Tsai HL, McCurdy SR, Kanakry JA, et al. Outcomes of Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Blood or Marrow Transplantation With High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide in Older Adults. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3152-61.
52. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorror ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091-101.
53. Gratwohl A, Brand R, Frasson F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(9):757-69.
54. Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, et al. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(9):1198-204.
55. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*. 2016;127(11):1502-8.

56. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016;127(7):938-47.
57. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3002-9.
58. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Afanasyev B, Cornelissen JJ, Elmaagacli A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):40.
59. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M, Chen AR, Smith BD, Brodsky R, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;115(16):3224-30.
60. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(9):1646-52.
61. Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, Shibasaki Y, Nagafuji K, Ota S, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(3):432-41.
62. Saraceni F, Labopin M, Hamladji RM, Mufti G, Socie G, Shimoni A, et al. Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan-fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *Oncotarget*. 2018;9(3):3379-93.
63. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92(7):2303-14.
64. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1487-96.

65. Zeidan AM, Forde PM, Symons H, Chen A, Smith BD, Pratz K, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):314-8.
66. Greco R, Lorentino F, Morelli M, Giglio F, Mannina D, Assanelli A, et al. Posttransplantation cyclophosphamide and sirolimus for prevention of GVHD after HLA-matched PBSC transplantation. *Blood.* 2016;128(11):1528-31.
67. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood.* 2001;98(7):2043-51.
68. Wang Y, Wu DP, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, et al. Low-dose post-transplant cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin as an effective strategy for GVHD prevention in haploidentical patients. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):88.
69. Alanazi W, Chen S, Lipton JH, Kim DD, Viswabandya A, Kumar R, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide Combined with Anti-Thymocyte Globulin as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Acta Haematol.* 2021;144(1):66-73.
70. Rashidi A, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, Schroeder MA, Cashen AF, et al. Comparison of Outcomes after Peripheral Blood Haploidentical versus Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Single-Center Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(9):1696-701.
71. Baker M, Wang H, Rowley SD, Cai L, Pecora AL, Skarbnik A, et al. Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(11):2047-55.
72. Blaise D, Furst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Granata A, Harbi S, et al. Haploidentical T Cell-Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen-Matched Related or Unrelated Donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):119-24.

73. Carnevale-Schianca F, Caravelli D, Gallo S, Cocha V, D'Ambrosio L, Vassallo E, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide and Tacrolimus-Mycophenolate Mofetil Combination Prevents Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation from HLA-Matched Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3):459-66.
74. Arcuri LJ, Aguiar MTM, Ribeiro AAF, Pacheco AGF. Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide versus Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(12):2422-30.
75. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(8):999-1008.



# Profilaxis de la Enfermedad Injerto contra Huésped con ciclofosfamida, sirolimus y micofenolato en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

A. Lucía Sevilla Sempere<sup>1</sup>, Dr. D. Juan Montoro Gómez<sup>2</sup>

Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir"<sup>1</sup>, Unidad de Trasplante Hematopoyético Hospital Universitario y Politécnico La Fe<sup>2</sup>

## 1 Introducción

La enfermedad de injerto contra huésped (**EICH**), es la complicación más característica del alo-TPH contribuyendo en gran medida a su mortalidad y morbilidad. Sin embargo, no hay una profilaxis de EICH universal y cada centro utiliza la que más éxito y/o seguridad le genera.

## 2 Objetivos

Analizar la **factibilidad**, **tolerancia** y **eficacia** de un esquema de profilaxis universal de EICH basado en PT-CY en combinación con sirolimus y micofenolato (MMF) en una amplia serie de pacientes sometidos a alo-TPH por leucemia aguda.

## 3 Hipótesis

Un **detallado conocimiento** de la incidencia, formas y grados de presentación de la **EICH** podría ser de notable **ayuda para evaluar nuestra estrategia** de prevención basada en PT-Cy en combinación con Sirolimus y MMF.

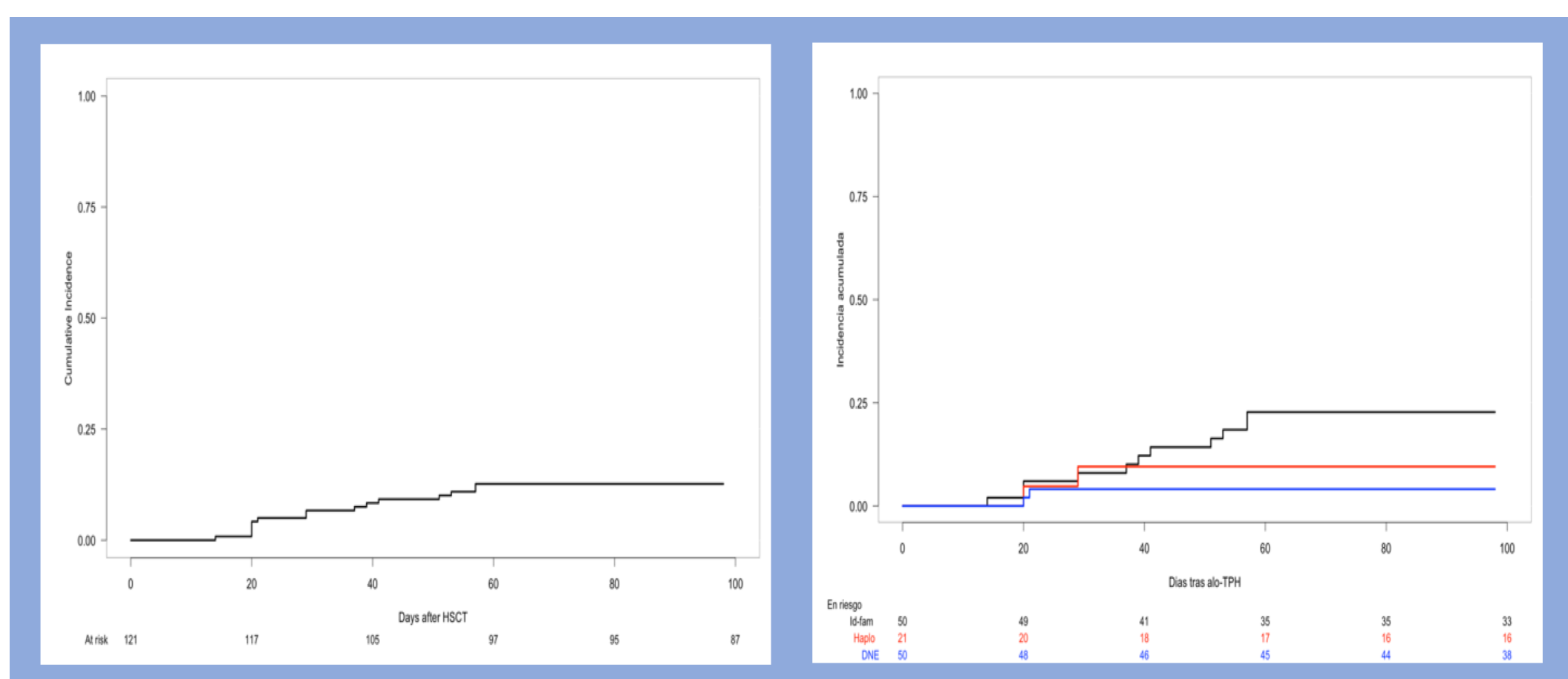
## 5 Resultados

**Incidencia acumulada (IA) al año del trasplante:**

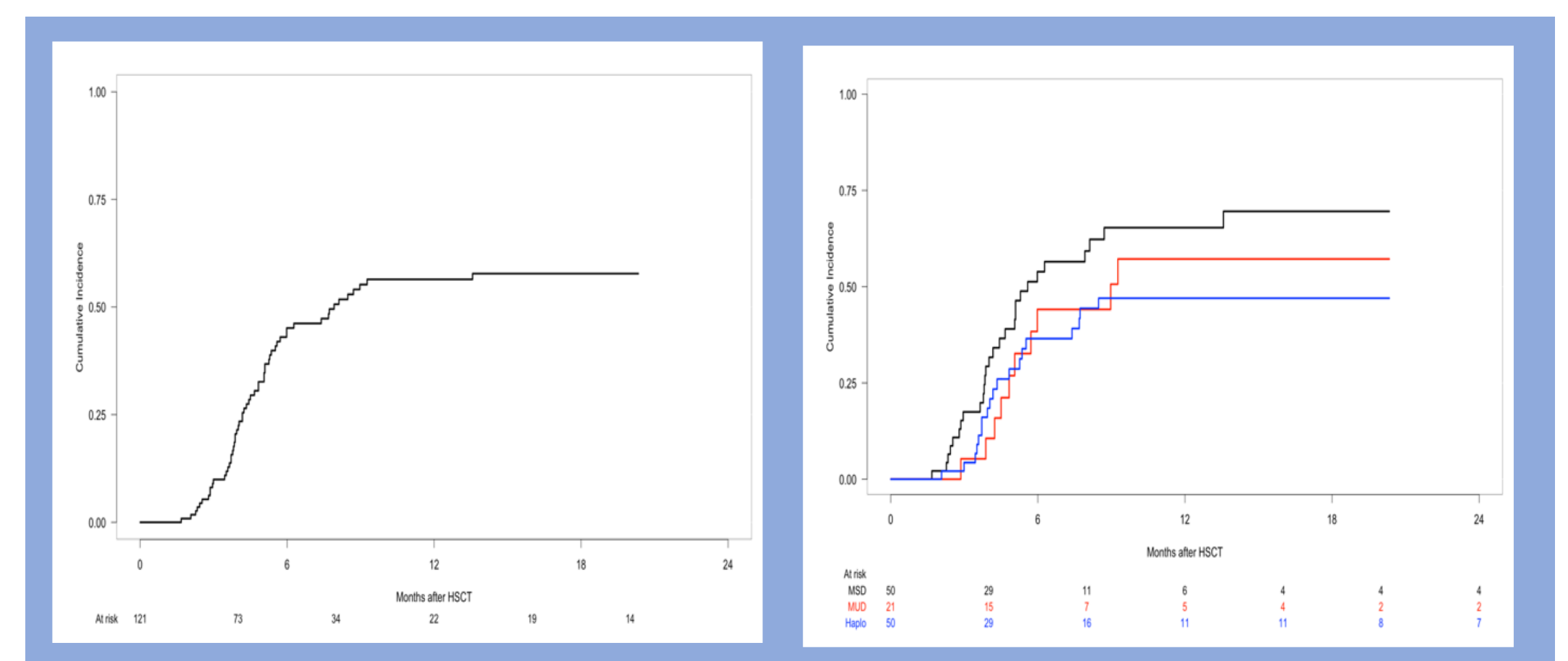
RECAÍDA 11%    MSR 8%    SLE 79%

## 4 Material y métodos

Estudio descriptivo con **121 pacientes** con leucemia aguda en los que se realizó un **alo-TPH**, a partir de **donante familiar HLA-idéntico** (50, 41%), **donante no emparentado HLA-idéntico** (50, 41%) o **donante haploidéntico** (21, 17%) y que recibieron un régimen de profilaxis contra la EICH con **PT-CY**, **sirolimus** y **MMF**, y a los cuales se les administró un **régimen de acondicionamiento** mieloablativo o de intensidad reducida según la edad, estado basal de la enfermedad y tipo de donante.



EICH **aguda** grados II-IV → IA = **13%** (IC 95%, 6-19)



EICH **crónica** → IA a los 2 años = **59%** (IC 95%, 48-68)

Se observó EICH aguda con mayor frecuencia en **donantes familiares idénticos**.

Resultado	Total	DFI	HAPLOIDENTICO	DNE	p
EICH aguda grados II-IV	13 (6-19)	23 (11-35)	10 (0-22)	4 (0-10)	0.03

## 6 Conclusiones

- PT-CY, sirolimus y MMF es una profilaxis de EICH **factible, eficaz y tolerable** para pacientes con leucemia aguda independientemente del tipo de donante.
- Las tasas de EICH aguda y crónica **severas** fueron **menores** a la de otros regímenes de profilaxis.
- Se observaron **altas tasas de injerto** pese al empleo de PT-Cy.
- MSR fue **baja**, siendo las **infecciones** las principales causas de la misma.
- SLE fue **alta** en una cohorte consecutiva y no seleccionada de pacientes con ausencia de otras terapias curativas alternativas al alo-TPH.
- Los **donante familiares idénticos** tuvieron una **mayor EICH aguda** grados II-IV.
- Los resultados de este TFG deberían suponer un apoyo para implementar medidas específicas:
  - ✓ **Optimización** de esquemas de acondicionamiento y de regímenes de profilaxis de la EICH
  - ✓ Impulsando la **investigación clínica** sobre factores de riesgo, clasificación y factores predictivos de respuesta al tratamiento de la EICH.